Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale” n. 204 del 1° settembre 2000 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

PARTE PRIMA — **Roma - Venerdì, 1° settembre 2000** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 141

MINISTERO DELLA SANITÀ
COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

DECRETO MINISTERIALE 20 luglio 2000.

Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

DECRETO 20 luglio 2000.

Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il riordinamento del Ministero della sanità ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421, ed in particolare l'art. 7;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e successive modificazioni ed integrazioni, concernente il «Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali» e, in particolare, l'articolo 16;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539, relativo all'attuazione della direttiva 92/26/CEE riguardante la classificazione ai fini della fornitura dei medicinali per uso umano;

Considerato che il Ministero della sanità nell'ambito del «Progetto di ricerca per il potenziamento e la riqualificazione dell'assistenza ai pazienti affetti da Alzheimer» ha predisposto un «Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer» coordinato dal Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza da attuarsi d'intesa con l'Istituto superiore di sanità, le regioni e le province autonome;

Rilevata l'opportunità di procedere alla riclassificazione ai fini della rimborsabilità da parte del S.S.N. delle specialità medicinali a base di *Donepezil Cloridrato* e di *Rivastigmina* e più precisamente «classe *a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (UVA)», con regime di fornitura «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)»;

Vista la contrattazione del prezzo per le specialità sopra menzionate effettuata ai sensi dell'art. 1, comma 41, della legge n. 662/1996;

Considerato che la contrattazione espletata prevede fra l'altro la fornitura a titolo gratuito al S.S.N. di n. 4 confezioni delle specialità, per ogni paziente ammesso al protocollo, per i primi 4 mesi di trattamento;

Visto l'art. 36, comma 10, della legge 27 dicembre 1997, n. 449;

Vista la delibera CIPE 30 gennaio 1997;

Visto altresì l'art. 29, comma 9, della legge 23 dicembre 1999, n. 488;

Preso atto della disponibilità dichiarata dalle associazioni delle farmacie pubbliche e private a rinunciare a qualsiasi compenso per la cessione delle confezioni delle specialità medicinali *Aricept*, *Memac*, *Exelon* e *Prometax* di cui al presente decreto ai pazienti ammessi al «Protocollo di monitoraggio» a partire dal 5° mese dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per complessivi 4 mesi;

Acquisite le valutazioni dei rappresentanti delle Regioni, di Federfarma, della Federazione degli ordini dei farmacisti italiani, dell'Assofarm, dell'Associazione distributori farmaceutici e dell'Anadisme;

Vista la deliberazione assunta dalla Commissione unica del farmaco in data 6-7 giugno 2000;

Decreta:

Art. 1.
Protocollo di monitoraggio

1. L'impiego a carico del S.S.N. delle specialità medicinali a base di *Donepezil Cloridrato* e di *Rivastigmina* per la malattia di Alzheimer è ammesso secondo il «Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico» riportato nell'allegato 1 che fa parte integrante del presente decreto.

2. Le regioni e le province autonome identificano le Unità di valutazione per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer (UVA) secondo le indicazioni contenute nell'allegato 1.

Art. 2.
Ammissione al trattamento

1. I medici di medicina generale, sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica già esistente, individuano i pazienti ammissibili al trattamento e li indirizzano alle UVA. I principali criteri per definire una possibile malattia di Alzheimer sono contenuti nell'allegato 1.

2. Le UVA ammettono al trattamento unicamente i pazienti con probabile malattia di Alzheimer di gravità lieve-moderata, con punteggio MMSE (Mini Mental State Evaluation) corretto per età e scolarità di 14-26 alla prima visita presso l'UVA, con disturbi presenti da più di 6 mesi (Allegato 1).

3. Le UVA effettuano o confermano la diagnosi, ne stabiliscono il grado di severità secondo il MMSE (Tab. 1, Allegato 1) e utilizzano le scale ADL e IADL (Tab. 2 e 3 Allegato 1) per la valutazione della autonomia funzionale dei pazienti.

Art. 3.
Programma terapeutico
Valutazione delle risposte

1. Le UVA attuano il programma terapeutico come specificato nell'allegato 1 ed effettuano la valutazione della risposta ad esso utilizzando la Tab. 4 dell'allegato 1.

2. Le UVA, inoltre, valutano l'opportunità dell'interruzione del trattamento sulla base dei criteri di cessazione definiti nell'allegato 1.

3. I medici di medicina generale sorvegliano la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e valutano l'andamento clinico del paziente.

Art. 4.
Monitoraggio dei piani di trattamento

1. Il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico è effettuato tramite la compilazione a cura delle UVA di:
- una scheda di inizio trattamento da compilare al momento dell'impostazione del piano terapeutico (Allegato 2);
- una scheda per le visite successive da compilare ogni volta che il paziente viene visitato presso l'UVA (Allegato 3).

2. Le UVA trasmettono regolarmente copia delle schede predette alle Aziende sanitarie locali (ASL) di residenza dei pazienti.

3. Le ASL trasmettono con cadenza quadrimestrale al Ministero della sanità - Dipartimento valutazione dei medicinali e farmacovigilanza, viale della Civiltà Romana n. 7 - 00144 Roma (fax 06 59943456) - e-mail: farmaci@sanita.it il prospetto riepilogativo dei pazienti in trattamento e di quelli che lo hanno interrotto (Allegato 4).

4. L'Istituto superiore di sanità acquisisce da un campione rappresentativo di ASL le schede di rilevazione dei dati correttamente compilati, costituisce un archivio informatizzato, procede alle analisi delle informazioni raccolte e redige, entro due anni dall'inizio del «Protocollo di monitoraggio», un rapporto complessivo su:
- popolazione ammessa al trattamento;
- uso dei farmaci anticolinesterasici;
- dati clinici;
- motivi di cessazione del trattamento;
- reazioni avverse;
- mancata compliance;
- altro.

Art. 5.
Riclassificazione dei medicinali a base di Donepezil Cloridrato

Le confezioni delle specialità medicinali a base di *Donepezil Cloridrato* autorizzate con procedure di mutuo riconoscimento di seguito indicate sono classificate come segue:

Specialità medicinale: ARICEPT

Titolare A.I.C.: Roerig Farmaceutici Italiana S.p.a.

Confezione: 28 compresse film rivestite 5 mg.

A.I.C. n. 033254018/M (in base 10) OZQUN2 (in base 32).

Classe: «*a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A)».

Regime di fornitura: «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 123.200 (ex factory), IVA esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 203.300 (IVA inclusa).

Confezione: 28 compresse film rivestite 10 mg.

A.I.C. n. 033254020/M (in base 10) OZQUN4 (in base 32).

Classe: «*a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A)».

Regime di fornitura: «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 154.000 (ex factory), IVA esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 254.200 (IVA inclusa).

Specialità medicinale: MEMAC
Titolare A.I.C.: Bracco S.p.a.

Confezione: 28 compresse film rivestite 5 mg

A.I.C. n. 033255011/M (in base 10) OZQVM3 (in base 32).

Classe: «*a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A)».

Regime di fornitura: «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 123.200 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 203.300 (I.V.A. inclusa).

Confezione: 28 compresse film rivestite 10 mg

A.I.C. n. 033255023/M (in base 10) OZQVMH (in base 32).

Classe: «*a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A)».

Regime di fornitura: «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 154.000 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 254.200 (I.V.A. inclusa).

Le altre confezioni restano confermate in classe «*c)*».

Art. 6.
Riclassificazione dei medicinali a base di Rivastigmina

Le confezioni delle specialità medicinali a base di *Rivastigmina* autorizzate con la procedura centralizzata di cui al regolamento CEE 2309/93 di seguito indicate sono classificate come segue:

Specialità medicinale: EXELON
Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Ltd.

Confezioni:
- 56 capsule rigide da 1,5 mg - A.I.C. n. 034078028/E (in base 10) 1OHZBD (in base 32);
- 56 capsule rigide da 3 mg - A.I.C. n. 034078055/E (in base 10) 1OHZC7 (in base 32);
- 56 capsule rigide da 4,5 mg - A.I.C. n. 034078081/E (in base 10) 1OHZD1 (in base 32);
- 56 capsule rigide da 6 mg - A.I.C. n. 034078117/E (in base 10) 1OHZF5 (in base 32).

Classe: «*a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A).

Regime di fornitura: «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 134.000 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 221.200 (I.V.A. inclusa).

Le altre confezioni sono confermate in classe «*c)*».

Specialità medicinale: PROMETAX
Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Ltd.

Confezioni:
- 56 capsule rigide da 1,5 mg - A.I.C. n. 034318028/E (in base 10) 10R9QD (in base 32);
- 56 capsule rigide da 3 mg - A.I.C. n. 034318055/E (in base 10) 10R9R7 (in base 32);
- 56 capsule rigide da 4,5 mg - A.I.C. n. 034318081/E (in base 10) 10R9S1 (in base 32);
- 56 capsule rigide da 6 mg - A.I.C. n. 034318117/E (in base 10) 10R9T5 (in base 32).

Classe: «*a*) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A).

Regime di fornitura: «medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'Azienda è così stabilito: L. 134.000 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 221.200 (I.V.A. inclusa).

Le altre confezioni sono confermate in classe «*c*)»:

Art. 7.
Fornitura gratuita

Le ditte titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali *Aricept, Memac, Exelon* e *Prometax* forniscono alle Aziende sanitarie di riferimento per le UVA, individuate dalle regioni e province autonome, a titolo gratuito n. 4 confezioni per ogni paziente ammesso al «Protocollo di monitoraggio», a decorrere dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

Art. 8.
Distribuzione dei medicinali

1. I distributori intermedi e le farmacie pubbliche e private rinunciano a qualsiasi compenso per la cessione ai pazienti ammessi dalle UVA al «Protocollo di monitoraggio» delle specialità medicinali: *Aricept, Memac, Exelon* e *Prometax* a partire dal 5° mese dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per 4 mesi complessivi.

2. Le ditte titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio contraddistinguono in modo opportuno le confezioni delle specialità medicinali che saranno cedute ai sensi del comma 1 del presente articolo e del precedente articolo 7.

Art. 9.
Efficacia

Il presente decreto sarà trasmesso al competente organo di controllo per la registrazione, ed entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 20 luglio 2000

Il Ministro: VERONESI

Registrato alla Corte dei conti il 1° agosto 2000
Registro n. 2, foglio n. 92

Progetto CRONOS

PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Premessa

Le premesse di natura generale e il contesto di riferimento sono quelli descritti nel documento della Commissione Unica del Farmaco del 27-28.4.1999 sulle questioni relative alla disponibilità di farmaci per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer. Pur sottolineando il ruolo terapeutico modesto e transitorio di questi farmaci, il documento considerava che "*le aspettative dei familiari dei malati di demenza di Alzheimer e l'alto costo che le famiglie sono costrette a sostenere … suggerisce … di ricercare forme di erogazione del farmaco da parte del SSN che concilino le esigenze dell'assistenza e della solidarietà con quelle dell'uso oculato delle risorse pubbliche. Una forma di questo tipo potrebbe basarsi sull'utilizzazione di questi farmaci soltanto in centri specializzati delle Aziende sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano secondo un protocollo di selezione dei pazienti e di rivalutazione periodica della risposta terapeutica*".

Alcune considerazioni aggiuntive sono:

- il livello potenziale di efficacia dei farmaci anticolinesterasici riportato dai trial è esiguo e valutato sulla base di metriche complesse da applicare e da interpretare; ciò comporta seri ostacoli alla conduzione di studi osservazionali che si pongano come obiettivo la valutazione dell'efficacia nelle condizioni reali di uso dei farmaci.
- Sulla base di quanto riportato nei trial, il profilo di rischio di questi farmaci non appare essere irrilevante; una migliore definizione qualitativa e quantitativa degli eventi avversi potenzialmente correlati alla terapia può essere un obiettivo ragionevole da perseguire in una attività osservazionale post-marketing.

Il potenziale bacino di utenza è verosimilmente molto vasto (non meno di 50.000 persone); una eventuale concedibilità dei farmaci a carico del SSN implicherebbe l'esigenza di un ampliamento del numero di centri regionali di riferimento aumentando, tuttavia, la variabilità diagnostica.

Il protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento

Identificazione delle unità di valutazione

Le Regioni e Province Autonome dovranno fornire l'elenco delle strutture idonee alla diagnosi e al trattamento della demenza di Alzheimer (DA) in modo da garantire la massima accessibilità a tutti i pazienti interessati. Tutte le strutture identificate verranno qualificate come unità di valutazione per il monitoraggio dei piani di trattamento per la malattia di Alzheimer.
Le unità di valutazione dovranno essere identificate nella forma di unità funzionali basate sul coordinamento delle competenze neurologiche, psichiatriche, internistiche e geriatriche presenti nell'ambito dei dipartimenti ospedalieri e dei servizi specialistici aziendali, della medicina generale e dei servizi di assistenza domiciliare.

Potrebbe essere indicato nel distretto il livello assistenziale appropriato per il necessario coordinamento operativo tra competenze e servizi rilevanti rispetto ai diversi aspetti dell'assistenza al paziente con Alzheimer ed ai suoi familiari. Tutte le unità valutative dovranno, comunque, rispondere ai seguenti requisiti:

- capacità di valutare il soggetto con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato.
- capacità di mantenere un contatto e una interazione continua con il medico di famiglia in modo che sia garantita la continuità delle cure dell'ammalato.
- disponibilità di strutture per la erogazione dei farmaci anticolinesterasici per il trattamento sintomatico della DA.
- impegno a rispettare il presente protocollo di monitoraggio dei trattamenti.

Il percorso per l'ammissione al trattamento

Gli inibitori delle colinesterasi saranno prescritti unicamente ai pazienti con probabile DA di gravità lieve-moderata, con punteggio MMSE (corretto per età e scolarità) di 14-26 alla prima visita presso l'unità valutativa, e con disturbi presenti da più di 6 mesi.
Alle unità valutative sarà pertanto affidato il compito di effettuare la diagnosi o, eventualmente, di confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità secondo il MMSE (corretto per età e scolarità) (Tab.1, 1 bis). I pazienti con diagnosi confermata di probabile DA lieve-moderata verranno, inoltre, valutati sul piano funzionale utilizzando specifiche scale quali le ADL e le IADL (Tab.2, 3).
I pazienti interessati saranno inviati alle unità valutative dai medici di medicina generale sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica, già disponibile, che faccia ritenere il paziente eleggibile per il trattamento. Il medico di medicina generale, avendo contatti regolari con le persone anziane e con le loro famiglie, é, infatti, in una situazione favorevole per riconoscere i segni precoci di malattia e per aiutare i familiari nella gestione assistenziale del paziente.

I principali criteri diagnostici per definire una probabile DA sono i seguenti:

a) *Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:*

- Demenza stabilita con esami e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE).
- Disturbi della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva (ad es. linguaggio o percezione).
- Progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva.
- Nessun disturbo della coscienza.
- Comparsa tra i 40 e 90 anni.
- Assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) *Criteri a supporto della diagnosi:*

- Compromissione delle abilità motorie.
- Riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane.
- Storia familiare di disturbi simili.
- Quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

Per una descrizione del percorso diagnostico di riferimento si rimanda al documento allegato (All.1).

Programma terapeutico e valutazione della risposta

Nei casi eleggibili al trattamento con inibitori delle colinesterasi, si potrà iniziare, a scelta, con uno dei due farmaci attualmente autorizzati in Italia. Il donepezil andrà iniziato a dosi di 5 mg/die ed eventualmente aumentato fino a 10 mg/die. La rivastigmina sarà iniziata a dosi di 1.5 mg x 2/die; le dosi saranno progressivamente aumentate di 1.5 mg ad intervalli di almeno 15-30 giorni fino ad un massimo di 6 mg x 2/die. Tale procedura permette di ottimizzare la dose individuale.

Nelle sperimentazioni cliniche, gli inibitori delle colinesterasi hanno mostrato una frequenza di risposte positive, mediamente e al netto dell'effetto placebo, del 30-40%. Questo dato indica che una percentuale non trascurabile di pazienti non risponde al trattamento con questi farmaci. Dal punto di vista clinico si pone pertanto il problema di come e quando valutare se il paziente ha risposto al trattamento.

In questo protocollo si propone una valutazione in fasi successive (Tab. 4):

- Precoce, a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico.
- Più avanzata, a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità.
- Ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Al di fuori delle visite previste presso le unità valutative, i pazienti saranno comunque seguiti regolarmente dai medici di medicina generale. I medici di medicina generale avranno il compito di sorvegliare, nell'ambito della normale gestione del paziente con DA, la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e di valutare l'andamento clinico del soggetto in collegamento con le unità valutative che verificano i risultati della terapia.

Criteri di cessazione del trattamento

Il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio all'MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Il piano di monitoraggio dei trattamenti

L'insieme delle informazioni necessarie per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico della DA, è raccolto tramite due tipologie di schede da compilare a cura delle unità valutative: una *scheda di inizio trattamento* (All.2) che viene compilata al momento della impostazione del piano terapeutico; una *scheda per le visite successive* (All.3) che viene compilata ogni volta che il paziente viene visitato presso l'unità.
L'erogazione del farmaco dovrà seguire il seguente schema:

1ª fase: i farmaci sono erogati presso le unità valutative

- Visita per l'ammissione dei pazienti al trattamento.
- Ad 1 mese dalla prima visita.
- Dopo 3 mesi dalla prima visita.

2ª fase: i farmaci sono erogati tramite la prescrizione del medico di medicina generale

- Sulla base del piano terapeutico definito dalle unità valutative, i pazienti vengono seguiti regolarmente dai medici di medicina generale.

Sorveglianza epidemiologica

Secondo il citato documento della CUF, il programma complessivo richiede una sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci anticolinesterasici. A tal fine le unità valutative invieranno regolarmente copia delle schede di rilevazione dei dati (monitoraggio e visite successive) alle ASL di residenza dei pazienti. Le ASL provvederanno ad inviare quadrimestralmente, al Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità, un prospetto riepilogativo del numero di pazienti ammessi al trattamento e del numero di pazienti che interrompono il trattamento (All.4). L'Istituto Superiore di Sanità acquisirà le schede di rilevazione dei dati da un campione rappresentativo delle ASL centralizzando tutte le informazioni in un unico data base; provvederà, quindi, alla analisi di tali informazioni allo scopo di produrre un rapporto complessivo sulla popolazione ammessa al trattamento, sull'uso dei farmaci anticolinesterasici e sui motivi di cessazione del trattamento quali ad esempio il mancato beneficio, la comparsa di effetti indesiderati, una mancata compliance, ecc.
Si prevede che tale rapporto potrà essere reso disponibile entro due anni dall'inizio del monitoraggio.

Tabella 1

MINI MENTAL STATE EVALUATION
M.M.S.E.

TEST SOMMINISTRABILE ❑ si ❑ no

In che anno siamo? (0 - 1)	
In che stagione siamo? (0 - 1)	
In che mese siamo? (0 - 1)	
Mi dica la data di oggi? (0 - 1)	
Che giorno della settimana è oggi? (0 - 1)	
Mi dica in che nazione siamo? (0 - 1)	
In quale regione italiana siamo? (0 - 1)	
In quale città ci troviamo? (0 - 1)	
Mi dica il nome del luogo dove ci troviamo (0 - 1)	
A che piano siamo? (0 - 1)	
Far ripetere: “pane, casa, gatto”. La prima ripetizione dà adito al punteggio. Ripetere finché il soggetto esegue correttamente, max 6 volte (0 - 3)	
Far contare a ritroso da 100 togliendo 7 per cinque volte 93 ❍ 86 ❍ 79 ❍ 72 ❍ 65 ❍ (se non completa questa prova, allora far sillabare all’indietro la parola M O N D O (0-5) O ❍ D ❍ N ❍ O ❍ M ❍)	
Chiedere la ripetizione dei tre soggetti precedenti (0 - 3)	
Mostrare un orologio ed una matita chiedendo di dirne il nome (0 - 2)	
Ripeta questa frase: “TIGRE CONTRO TIGRE” (0 - 1)	
Prenda questo foglio con la mano destra, lo pieghi e lo metta sul tavolo (0-3)	
Legga ed esegua quanto scritto su questo foglio (chiuda gli occhi) (0 - 1)	
Scriva una frase (deve contenere soggetto e verbo) (0 - 1)	
Copi questo disegno (pentagoni intrecciati) (0 - 1)	

Punteggio massimo totale = 30
Punteggio Totale [______]
Punteggio Totale corretto per età e scolarità [______]

Tabella 1 bis

COEFFICIENTI DI AGGIUSTAMENTO DEL MMSE PER CLASSI DI ETÀ ED EDUCAZIONE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

Intervallo di età	**65-69**	**70-74**	**75-79**	**80-84**	**85-89**
Anni di scolarizzazione					
0-4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5-7 anni	–1,1	–0,7	–0,3	+0,4	+1,4
8-12 anni	–2,0	–1,6	–1,0	–0,3	+0,8
13-17 anni	–2,8	–2,3	–1,7	–0,9	+0,3

Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato.

Referenza bibliografica:

Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M: Mini-Mental state examination: a normative study in italian elderly population. Eur J Neurol 3:1-5, 1996.

Tabella 2

VALUTAZIONE FUNZIONALE

Autonomia nelle attività della vita quotidiana (ADL)

Punteggio		
	A) FARE IL BAGNO (vasca, doccia, spugnature)	
1	1. Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo).	
1	2. Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso).	
0	3. Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo.	❑
	B) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)	
1	1. Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.	
1	2. Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.	
0	3. Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	❑
	C) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)	
1	1. Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).	
0	2. Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda	
0	3. Non si reca in bagno per l'evacuazione.	❑

Punteggio

Punteggio			
	D) SPOSTARSI		
1	1.	Si sposta dentro e fuori dal letto ed in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).	
0	2.	Compie questi trasferimenti se aiutato.	
0	3.	Allettato, non esce dal letto.	❑
	E) CONTINENZA DI FECI E URINE		
1	1.	Controlla completamente feci e urine.	
0	2.	"Incidenti" occasionali.	
0	3.	Necessita di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente.	❑
	F) ALIMENTAZIONE		
1	1.	Senza assistenza.	
1	2.	Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane.	
0	3.	Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	❑

PUNTEGGIO TOTALE ❑

Tabella 3

VALUTAZIONE FUNZIONALE

Autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL)

Punteggio

Punteggio		
	A) ABILITÀ AD USARE IL TELEFONO	
1	1. Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero telefonico e lo compone.	
1	2. Compone solo pochi numeri ben conosciuti.	
1	3. Risponde al telefono, ma non compone i numeri.	
0	4. È incapace di usare il telefono.	❑
	B) FARE LA SPESA	
1	1. Si prende cura della spesa e la fa in maniera autonoma.	
0	2. È capace di effettuare solo piccoli acquisti.	
0	3. Ha bisogno di essere accompagnato per qualunque tipo di acquisto.	
0	4. È completamente incapace di fare la spesa.	❑
	C) PREPARARE I PASTI	
1	1. Pianifica i pasti, li prepara adeguatamente e li serve in maniera autonoma.	
0	2. Prepara i pasti solo se gli si forniscono tutti gli ingredienti.	
0	3. È in grado solo di riscaldare cibi già pronti, oppure prepara i cibi in maniera non costante tanto da non riuscire a mantenere un'alimentazione adeguata.	
0	4. Ha bisogno di cibi già preparati e di essere servito.	❑
	D) CURA DELLA CASA	
1	1. Riesce ad occuparsi della casa autonomamente o con occasionale aiuto per i lavori pesanti.	
1	2. Riesce ad effettuare i lavori domestici leggeri come lavare i piatti, rifare il letto, ecc.	

Punteggio

1	3. Riesce ad effettuare lavori domestici leggeri, ma non è capace di mantenere un livello adeguato di pulizia.	
0	4. Ha bisogno di aiuto per tutte le pulizie della casa.	
0	5. È completamente disinteressato a qualsiasi faccenda domestica.	❑
	E) FARE IL BUCATO	
1	1. Lava tutta la propria biancheria.	
1	2. Lava solo i piccoli indumenti.	
0	3. Tutto il bucato deve essere fatto da altri.	❑
	F) SPOSTAMENTI FUORI CASA	
1	1. Viaggia autonomamente, servendosi dei mezzi pubblici o della propria automobile.	
1	2. Fa uso di taxi, ma non è capace di usare mezzi pubblici.	
1	3. Viaggia su mezzi pubblici solo se assistito o accompagnato.	
0	4. Viaggia in macchina o in taxi quando è assistito o accompagnato da altri.	
0	5. Non può viaggiare affatto.	❑
	G) ASSUNZIONE DEI PROPRI FARMACI	
1	1. È capace di assumere correttamente le medicine.	
0	2. È capace di assumere le medicine solo se in precedenza già preparate e separate.	
0	3. È incapace di assumere da solo le medicine.	❑
	H) USO DEL PROPRIO DENARO	
1	1. Provvede in modo autonomo alle proprie finanze (conti, fare assegni, pagare l'affitto e altre spese, andare in banca), controlla le proprie entrate.	
1	2. Provvede alle spese ed ai conti quotidiani, ma ha bisogno di aiuto per le operazioni maggiori (andare in banca, fare assegni, fare grosse spese ecc.).	
0	3. È incapace di maneggiare il denaro in modo proprio.	❑
	PUNTEGGIO TOTALE	❑

Tabella 4

MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER
visita iniziale presso il MMG
prima visita presso l'unità valutativa
aggiustamento terapia
valutazione e conferma piano terapeutico
valutazione
valutazione
0
1
3
9
15
t
(mesi)
I Fase
II Fase
Farmaci erogati presso le unità valutative
Farmaci erogati tramite la prescrizione del medico di medicina generale

Allegato 1

Proposta di percorso diagnostico strutturato

Tale proposta nasce dalla sintesi dei seguenti documenti:

Società Italiana di Neuroscienze. Malattia di Alzheimer–Documento di consenso. Il Pensiero Scientifico Editore, 1999.

Società Italiana di Neurologia. Linee guida sulla diagnosi di demenza e malattia di Alzheimer

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed (DSM-IV).Washington DC: APA, 1994.

Premessa

Allo stato attuale delle conoscenze la diagnosi di demenza di Alzheimer si basa soprattutto su criteri clinici (es. NINCDS–ADRDA, DSM IV, ICD-10) che pur presentando un certo margine di errore rispetto al riscontro anatomo-patologico, garantiscono una buona accuratezza diagnostica.

La malattia è caratterizzata da una progressiva perdita delle funzioni cognitive, con un costante coinvolgimento della memoria, di entità tale da interferire con le usuali attività sociali e lavorative del paziente.

Sospetto di demenza

Questa fase riguarda principalmente il Medico di Medicina Generale (MMG) che durante un colloquio per un normale controllo clinico o su indicazione dei familiari del paziente, spesso i primi a notare un comportamento “strano”, può porre il sospetto di demenza.

L’MMG può essere aiutato, nel formulare il sospetto di demenza, dalla somministrazione di un semplice test di valutazione delle funzioni mentali quale il Mini Mental State Examination (MMSE).

Valutazione del tipo e della gravità della demenza

Viene effettuata dall’Unità Valutativa utilizzando uno specifico percorso diagnostico strutturato che prevede:

- scheda anagrafica che definisca anche la condizione sociale del soggetto quali la convivenza in famiglia, lo stato civile, etc., fattori questi che, soprattutto nell’anziano, hanno una grande influenza sull’espressione della malattia;
- anamnesi familiare che sottolinei soprattutto la presenza di patologie neurologiche e psichiatriche;

- anamnesi fisiologica, dove riportare i fattori che potrebbero avere un ruolo nell'espressione della demenza quali: livello di istruzione, età della menopausa, consumo di alcool, etc.;
- anamnesi farmacologica dove indicare in dettaglio tipo e quantità di farmaci in uso o recentemente utilizzati che possano aver influito sullo stato delle funzioni cognitive del soggetto;
- anamnesi patologica, sia remota che prossima, che permette di evidenziare l'eventuale presenza di comorbidità, di patologie gravi/scompensate che possano peggiorare il quadro cognitivo (insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, diabete, crisi ipo/ipertensive, etc.);
- esame obiettivo generale che dovrà essere particolarmente accurato e focalizzato a definire la presenza di patologie organiche che possano complicare il quadro dementigeno ed il cui riconoscimento e trattamento rappresentano un momento terapeutico fondamentale della demenza. Anche la valutazione dello stato funzionale non può prescindere dal riconoscimento di tutte quelle condizioni patologiche che, sommandosi alla demenza, riducono il livello di autosufficienza del paziente;
- esame obiettivo neurologico che prenda in considerazione anche segni e sintomi che possano indirizzare verso deficit focali (sospetta vascolarità), nonché segni di liberazione (grasping, etc.) arricchito di strumenti e scale utili per la diagnosi differenziale fra le diverse forme (es. l'Ischemic Score di Hachinski, per la diagnosi differenziale fra le demenze degenerative e quelle vascolari) (Tab. A1);
- valutazione psicometrica e comportamentale, basata sull'uso di test che esplorano varie aree cognitive (memoria, orientamento temporo-spaziale, linguaggio, prassia, ideazione e giudizio, etc.), nonché lo stato affettivo (ansia, depressione) e la presenza di disturbi comportamentali e psichici (allucinazioni, deliri, etc.); la valutazione neuropsicologica, oltre ad essere fondamentale nella diagnostica fra le varie forme di demenza, permette il rilevamento di condizioni caratterizzate da deficit cognitivi molto lievi, quali il "mild cognitive impairment" che potrebbero esprimere quadri benigni a scarsa evolutività o il prodromo di una vera e propria demenza;
- esami ematologici ed ematochimici di routine che comprendano anche VES, dosaggio sierico di vitamina B12 e folati, sierologia per la lue, TSH, esame urine;
- Rx torace, ECG;
- esami di neuroimaging (TC/RMN).

Questo percorso diagnostico, nel sospetto di specifici quadri di demenza di meno frequente riscontro, può essere integrato da ulteriori indagini quali:
- studi di flusso e metabolismo cerebrale
- esame del liquor cerebrospinale
- studio della dinamica liquorale
- EEG e PE
- ricerca delle proteine prioniche
- sierologia per HIV.

La diagnosi differenziale verrà posta in particolare verso le seguenti forme di demenza:

Demenze vascolari

Caratterizzate da: presenza di fattori di rischio, neuroimaging positivo per lesioni vascolari, andamento clinico correlabile ad una malattia cerebrovascolare (tipo di esordio, fluttuazioni, deterioramento a scalini).

Demenze degenerative primarie

Nell'ambito delle demenze degenerative primarie bisogna differenziare la malattia di Alzheimer dalle altre patologie neurologiche con demenza quali la malattia di Parkinson, la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale, la malattia a corpi di Lewy diffusi, la corea di Huntington, le malattie da prioni, le demenze frontotemporali inclusa la malattia di Pick.

Questo compito è di pertinenza dell'Unità valutativa che adotterà i criteri clinici consigliati per le varie forme.

Forme potenzialmente trattabili e reversibili da individuare precocemente e indirizzare a una terapia specifica

- Infezioni del SNC, caratterizzate da rapida insorgenza e progressione del disturbo cognitivo, con immunodeficienza, febbre, segni meningei e neurologici focali, per le quali effettuare esame del liquor e immediata terapia antinfettiva.
- Disfunzioni della tiroide, paratiroide e ipofisi, malattia di Cushing e di Addison possono dare quadri di deficit cognitivo reversibile con la correzione della patologia di base.
- Patologie polmonari croniche, scompenso cardiaco, insufficienza epatica, renale, diabete possono dare una diminuzione del livello di ossigenazione cerebrale e/o un danno vascolare con deficit cognitivo.
- Carenza di vitamina B12, acido folico e tiamina possono provocare un decadimento cognitivo progressivo reversibile con la risoluzione dello stato carenziale.
- Depressione, con il quadro della pseudodemenza depressiva, frequente nella popolazione anziana e suscettibile di miglioramento con adeguata terapia antidepressiva.
- Idrocefalo normoteso, caratterizzato dalla triade demenza-aprassia della marcia-incontinenza urinaria, con quadro di neuroimaging tipico, può essere risolto brillantemente, se diagnosticato precocemente, con intervento di derivazione.
- Cause occupanti spazio, per esempio meningiomi ed ematomi subdurali, reversibili con terapia chirurgica.
- Da farmaci: alfametildopa, aloperidolo, clonidina, barbiturici, litio, anticolinergici, altro.

Tabella A1

HACHINSKI ISCHEMIC SCORE

Inizio acuto	[2]
Deterioramento a scalini	[1]
Fluttuazione dei sintomi	[2]
Confusione notturna	[1]
Conservazione relativa della personalità	[1]
Depressione	[1]
Disturbi somatici (segni e sintomi neurologici non focali	[1]
Labilità emotiva (riso e pianto spastico)	[1]
Ipertensione	[1]
Pregresso ictus cerebrale	[2]
Sintomi focali lateralizzati	[2]
Segni focali lateralizzati	[2]
Segni di aterosclerosi in altri distretti (es; IMA o AOAI)	[2]
Totale	[____]

Punteggio:
≤ 4 = demenza degenerativa
5-6 = area di transizione
≥ 7 = demenza vascolare

Referenza bibliografica:

Hachinski V.C., Iliff L.,Duboulay G.H., McAllister V., Marshall J., Ross Russell R.W., Symon L.: Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 32: 632-637, 1975.

Monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di ALZHEIMER

All. 2

SCHEDA DI INIZIO TRATTAMENTO

DATI GENERALI

Regione ______________________________

Unità valutativa ______________________________

Cognome e nome ______________________ Codice regionale ______________

Comune di residenza ______________________ Data di nascita |_|_|_|_|_|_| Sesso [M] [F]

ASL di residenza ______________________________

Medico curante ______________________ Telefono ______________

DIAGNOSI

☐ Probabile demenza di Alzheimer secondo i criteri NINCDS-ADRDA   Prima diagnosi |_|_|_|_|_|_| data

MMSE |____| MMSE corretto |____| IADL |____| ADL |____|

PRESENZA DI MALATTIE CONCOMITANTI CHE RICHIEDONO PARTICOLARI CAUTELE D'USO

☐ Diabete
☐ Ipertensione
☐ Disturbi del ritmo cardiaco
☐ Asma
☐ Broncopneumopatia ostruttiva
☐ Insufficienza renale
☐ Insufficienza epatica
☐ Ulcera gastroduodenale
☐ Disturbi SNC

PRECEDENTI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

☐ DONEPEZIL
☐ RIVASTIGMINA
☐ Anticolinergici
☐ Anticonvulsivanti
☐ Antidepressivi
☐ Antipsicotici
☐ Altri farmaci SNC

PIANO TERAPEUTICO ASSEGNATO

	DOSI/die	Durata *(settimane)*
☐ DONEPEZIL	____ mg	4
☐ RIVASTIGMINA	____ mg	4
☐ Altri farmaci SNC		
______________	____ mg	____
______________	____ mg	____
______________	____ mg	____

Medico prescrittore ______________________ Data della visita |_|_|_|_|_|_|

All. 3

Monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di ALZHEIMER

VISITE SUCCESSIVE

Regione ____________________

Unità valutativa ____________________

Cognome e nome ____________________ Codice regionale ____________________

Comune di residenza ____________________ Data di nascita |_|_|_|_|_|_| Sesso M F

ASL di residenza ____________________

Medico curante ____________________ Telefono ____________________

VALUTAZIONE

Data |_|_|_|_|_|_| MMSE |____| MMSE corretto |____| IADL |____| ADL |____|

DATI SULLA COMPLIANCE E SULLA TOLLERABILITA'

Assunzione della terapia dal |_|_|_|_|_|_| al |_|_|_|_|_|_|

In caso di compliance parziale compilare il seguente prospetto:

	Sosp.	Ridotto	Dose	Motivo
DONEPEZIL	☐	☐	....	____________________
RIVASTIGMINA	☐	☐	....	____________________

Nessun evento avverso rilevato ☐

Eventi avversi possibilmente correlati al trattamento

Evento	Evento
____________________	____________________
____________________	____________________
____________________	____________________

MODIFICHE ALLA TERAPIA

Vengono apportate modifiche al piano terapeutico? ☐ *sì* ☐ *no*

Se sì: ☐ Donepezil mg/die ________ ☐ Rivastigmina mg/die ________

Durata *(settimane)* ________ Durata *(settimane)* ________

EVENTUALE FINE TERAPIA

Motivo ____________________

Data |_|_|_|_|_|_|

Medico prescrittore ____________________ Data della visita |_|_|_|_|_|_|

All. 4

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

MINISTERO DELLA SANITÀ

Monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di

ALZHEIMER

SCHEDA PER LA SEGNALAZIONE DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO

Regione ____________________ ASL ____________________

Indirizzo ____

Tel. ____________________ Fax ____________________

Persona di contatto ____

Nome e cognome

Periodo di osservazione dal |_|_|_|_|_|_| al |_|_|_|_|_|_|

Numero di nuovi pazienti ammessi al trattamento |_____|

Numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento |_____|

Al |_|_|_|_|_|_| (data) **risultano in trattamento** |_____| (numero) **pazienti**

Firma ________________________________ Data |_|_|_|_|_|_|

Da inviare quadrimestralmente al Ministero della sanità - Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza - Fax 06/59943456

00A11304

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

- ◇ **CHIETI**
  LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DE LUCA
  Via A. Herio, 21
- ◇ **L'AQUILA**
  LIBRERIA LA LUNA
  Viale Persichetti, 9/A
- ◇ **PESCARA**
  LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
  Corso V. Emanuele, 146
  LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
  Via Galilei (ang. via Gramsci)
- ◇ **SULMONA**
  LIBRERIA UFFICIO IN
  Circonv. Occidentale, 10
- ◇ **TERAMO**
  LIBRERIA DE LUCA
  Via Riccitelli, 6

BASILICATA

- ◇ **MATERA**
  LIBRERIA MONTEMURRO
  Via delle Beccherie, 69
  GULLIVER LIBRERIE
  Via del Corso, 32
- ◇ **POTENZA**
  LIBRERIA PAGGI ROSA
  Via Pretoria

CALABRIA

- ◇ **CATANZARO**
  LIBRERIA NISTICÒ
  Via A. Daniele, 27
- ◇ **COSENZA**
  LIBRERIA DOMUS
  Via Monte Santo, 70/A
- ◇ **PALMI**
  LIBRERIA IL TEMPERINO
  Via Roma, 31
- ◇ **REGGIO CALABRIA**
  LIBRERIA L'UFFICIO
  Via B. Buozzi, 23/A/B/C
- ◇ **VIBO VALENTIA**
  LIBRERIA AZZURRA
  Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

- ◇ **ANGRI**
  CARTOLIBRERIA AMATO
  Via dei Goti, 11
- ◇ **AVELLINO**
  LIBRERIA GUIDA 3
  Via Vasto, 15
  LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
  Via Matteotti, 30-32
  CARTOLIBRERIA CESA
  Via G. Nappi, 47
- ◇ **BENEVENTO**
  LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
  Via F. Paga, 11
  LIBRERIA MASONE
  Viale Rettori, 71
- ◇ **CASERTA**
  LIBRERIA GUIDA 3
  Via Caduti sul Lavoro, 29-33
- ◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
  LINEA SCUOLA
  Via Raiola, 69/D
- ◇ **CAVA DEI TIRRENI**
  LIBRERIA RONDINELLA
  Corso Umberto I, 253
- ◇ **ISCHIA PORTO**
  LIBRERIA GUIDA 3
  Via Sogliuzzo
- ◇ **NAPOLI**
  LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
  Via Caravita, 30
  LIBRERIA GUIDA 1
  Via Portalba, 20-23
  LIBRERIA L'ATENEO
  Viale Augusto, 168-170
  LIBRERIA GUIDA 2
  Via Merliani, 118
  LIBRERIA I.B.S.
  Salita del Casale, 18
- ◇ **NOCERA INFERIORE**
  LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
  Via Fava, 51;
- ◇ **NOLA**
  LIBRERIA EDITRICE LA RICERCA
  Via Fonseca, 59
- ◇ **POLLA**
  CARTOLIBRERIA GM
  Via Crispi
- ◇ **SALERNO**
  LIBRERIA GUIDA
  Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

- ◇ **BOLOGNA**
  LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
  Piazza Tribunali, 5/F
  LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
  Via Castiglione, 1/C
  GIURIDICA EDINFORM
  Via delle Scuole, 38
- ◇ **CARPI**
  LIBRERIA BULGARELLI
  Corso S. Cabassi, 15
- ◇ **CESENA**
  LIBRERIA BETTINI
  Via Vescovado, 5
- ◇ **FERRARA**
  LIBRERIA PASELLO
  Via Canonica, 16-18
- ◇ **FORLÌ**
  LIBRERIA CAPPELLI
  Via Lazzaretto, 51
  LIBRERIA MODERNA
  Corso A. Diaz, 12
- ◇ **MODENA**
  LIBRERIA GOLIARDICA
  Via Berengario, 60
- ◇ **PARMA**
  LIBRERIA PIROLA PARMA
  Via Farini, 34/D
- ◇ **PIACENZA**
  NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
  Via Quattro Novembre, 160
- ◇ **RAVENNA**
  LIBRERIA GIURIDICA DI FERMANI MAURIZIO
  Via Corrado Ricci, 12
- ◇ **REGGIO EMILIA**
  LIBRERIA MODERNA
  Via Farini, 1/M
- ◇ **RIMINI**
  LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
  Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

- ◇ **GORIZIA**
  CARTOLIBRERIA ANTONINI
  Via Mazzini, 16
- ◇ **PORDENONE**
  LIBRERIA MINERVA
  Piazzale XX Settembre, 22/A
- ◇ **TRIESTE**
  LIBRERIA TERGESTE
  Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
- ◇ **UDINE**
  LIBRERIA BENEDETTI
  Via Mercatovecchio, 13
  LIBRERIA TARANTOLA
  Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

- ◇ **FROSINONE**
  LIBRERIA EDICOLA CARINCI
  Piazza Madonna della Neve, s.n.c.
- ◇ **LATINA**
  LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
  Viale dello Statuto, 28-30
- ◇ **RIETI**
  LIBRERIA LA CENTRALE
  Piazza V. Emanuele, 8
- ◇ **ROMA**
  LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
  Via S. Maria Maggiore, 121
  LIBRERIA DE MIRANDA
  Viale G. Cesare, 51/E-F-G
  LIBRERIA EDITALIA
  Via dei Prefetti, 16 (Piazza del Parlamento)
  LIBRERIA LAURUS ROBUFFO
  Via San Martino della Battaglia, 35
  LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
  Viale Ippocrate, 99
  LIBRERIA IL TRITONE
  Via Tritone, 61/A
  LIBRERIA MEDICHINI
  Via Marcantonio Colonna, 68-70
  LA CONTABILE
  Via Tuscolana, 1027
- ◇ **SORA**
  LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
  Via Abruzzo, 4
- ◇ **TIVOLI**
  LIBRERIA MANNELLI
  Viale Mannelli, 10
- ◇ **VITERBO**
  LIBRERIA ''AR''
  Palazzo Uffici Finanziari - Loc. Pietrare
  LIBRERIA DE SANTIS
  Via Venezia Giulia, 5

LIGURIA

- ◇ **CHIAVARI**
  CARTOLERIA GIORGINI
  Piazza N.S. dell'Orto, 37-38
- ◇ **GENOVA**
  LIBRERIA GIURIDICA DI A. TERENGHI & DARIO CERIOLI
  Galleria E. Martino, 9
- ◇ **IMPERIA**
  LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DI VIALE
  Viale Matteotti, 43/A-45

LOMBARDIA

- ◇ **BERGAMO**
  LIBRERIA LORENZELLI
  Via G. D'Alzano, 5
- ◇ **BRESCIA**
  LIBRERIA QUERINIANA
  Via Trieste, 13
- ◇ **BRESSO**
  LIBRERIA CORRIDONI
  Via Corridoni, 11
- ◇ **BUSTO ARSIZIO**
  CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
  Via Milano, 4
- ◇ **COMO**
  LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
  Via Mentana, 15
- ◇ **GALLARATE**
  LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
  Via Pulicelli, 1 (ang. p. risorgimento)
  LIBRERIA TOP OFFICE
  Via Torino, 8
- ◇ **LECCO**
  LIBRERIA PIROLA - DI LAZZARINI
  Corso Mart. Liberazione, 100/A
- ◇ **LIPOMO**
  EDITRICE CESARE NANI
  Via Statale Briantea, 79
- ◇ **LODI**
  LA LIBRERIA S.a.s.
  Via Defendente, 32
- ◇ **MANTOVA**
  LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
  Corso Umberto I, 32
- ◇ **MILANO**
  LIBRERIA CONCESSIONARIA
  IPZS-CALABRESE
  Galleria V. Emanuele II, 13-15
  FOROBONAPARTE S.r.l.
  Foro Bonaparte, 53
- ◇ **MONZA**
  LIBRERIA DELL'ARENGARIO
  Via Mapelli, 4
- ◇ **PAVIA**
  LIBRERIA GALASSIA
  Corso Mazzini, 28
- ◇ **SONDRIO**
  LIBRERIA MAC
  Via Caimi, 14
- ◇ **VARESE**
  LIBRERIA PIROLA - DI MITRANO
  Via Albuzzi, 8

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4-5-6

◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8

◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6

◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Via Ugo Bassi, 38

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81-83

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE I.C.A.P.
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122

◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14

◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32

◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17

◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

◇ **VERCELLI**
CARTOLIBRERIA COPPO
Via Galileo Ferraris, 70

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16

◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Corso Garibaldi, 38/A

◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14

◇ **FOGGIA**
LIBRERIA PATIERNO
Via Dante, 21

◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126

◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30-32

◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19

◇ **SASSARI**
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42

SICILIA

◇ **ACIREALE**
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8-10
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194

◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17

◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111

◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106-108

◇ **CATANIA**
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA
Via Vittorio Emanuele, 137

◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132-134

◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55

◇ **PALERMO**
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15-19
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225

◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259

◇ **SIRACUSA**
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA
Piazza Euripide, 22

◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46/R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22/R
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84-86/R

◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA
Via Mille, 6/A

◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23-27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B

◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45-47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37

◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19

◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25

◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via delle Terme, 5-7

◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53

◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
LIBRERIA CAMPDEL
Piazza Martiri, 27/D

◇ **CONEGLIANO**
LIBRERIA CANOVA
Via Cavour, 6/B

◇ **PADOVA**
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114

◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI
EDITORIALI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin

◇ **VERONA**
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5

◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale **n. 16716029.** Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 2000

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 2000
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 2000 e dal 1° luglio al 31 dicembre 2000

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale .... **L. 508.000**
- semestrale .... **L. 289.000**

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale .... **L. 416.000**
- semestrale .... **L. 231.000**

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:
- annuale .... **L. 115.500**
- semestrale .... **L. 69.000**

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale .... **L. 107.000**
- semestrale .... **L. 70.000**

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale .... **L. 273.000**
- semestrale .... **L. 150.000**

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale .... **L. 106.000**
- semestrale .... **L. 68.000**

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale .... **L. 267.000**
- semestrale .... **L. 145.000**

Tipo F - *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):
- annuale .... **L. 1.097.000**
- semestrale .... **L. 593.000**

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):
- annuale .... **L. 982.000**
- semestrale .... **L. 520.000**

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 2000.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale*	**L.**	**1.500**
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	**L.**	**1.500**
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	**L.**	**2.800**
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	**L.**	**1.500**
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	**L.**	**1.500**
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	**L.**	**1.500**

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	**L.**	**162.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	**L.**	**1.500**

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	**L.**	**105.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	**L.**	**8.000**

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 2000
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	**L.**	**1.300.000**
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	**L.**	**1.500**
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	**L.**	**4.000**

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	**L.**	**474.000**
Abbonamento semestrale	**L.**	**283.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	**L.**	**1.550**

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero*, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate*, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale **n. 16716029** intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 800-864035

* 4 1 1 2 5 0 2 0 4 0 0 0 *

L. 3.000